

Érvényesség: ~~19920313-19920528-19920928-19931028~~

Bejelentés ügyszáma: P9200850 **Bejelentés napja:** 19920313
Közzétételi szám: 60430 **Adatközlés napja:** 19920528
Lajstromszám: 208398 **Közzététel napja:** 19920928
Elsőbbségi adatok: CH0781/92 - 19910314 **Megadás meghírdeése:** 19931028
NSZO: A61K-009/72

(2)

Magyar cím:

Eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására

Angol cím:

PROCESS FOR PRODUCING PHARMACEUTICAL AEROSOL COMPOSITION

Bejelentő:

JAGO Pharma Ag., Muttenz, CH
Ciba-Geigy Ag., Bázel, CH

Feltaláló:

dr. Keller, Manfred, Bad Krozingen, CH
Herzog, Kurt, Bázel, CH

Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

Kivonat:

A találmány tárgya eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására, melynek során nyomásálló edénybe gyógyászati hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt és tetszőleges sorrendben egy nemionos tenzidet, adott esetben a gyógyászati aerosolkészítmények előállításánál szokásos segédanyago(ka)t és egy hajtógázt vagy hajtógázkeveréket - mely szubsztituáltan vagy részlegesen, illetve teljesen fluorozott szénhidrogénekből áll és gőznyomása 1 barnál nagyobb és 6 barnál kisebb - töltnek, ezután a keveréket homogenizálják, és a homogén keveréket aerosolkészítmények számára megfelelő adagolóba töltik.

A találmány értelmében úgy járnak el, hogy nem-ionos tenzidként az aerosolkészítmény össztömegére számítva 0,0001-5,0 tömeg % monoacetilezett vagy diacetilezett monoglicerid-tenzidet alkalmaznak.

A találmány szerinti eljárással a környezetet nem károsító klórmentes gyógyászati aerosolkészítmények állíthatók elő inhalációs vagy topikus adagolásra.

Igény pont:

1. Eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására, melynek során nyomásálló edénybe gyógyászati hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt és tetszőleges sorrendben egy nemionos tenzidet, adott esetben a gyógyászati aerosolkészítmények előállításánál szokásos segédanyago(ka)t és egy hajtógázt vagy hajtógázkeveréket - mely szubsztituáltan vagy részlegesen, illetve teljesen fluorozott szénhidrogénekből áll és gőznyomása 1 barnál nagyobb és 6 barnál kisebb - töltünk, ezután a keveréket homogenizáljuk, és a homogén keveréket aerosolkészítmények számára megfelelő adagolóba töltjük, azzal jellemezve, hogy nemionos tenzidként az aerosolkészítmény össztömegére számítva 0,0001-5,0 tömeg % monoacetilezett vagy diacetilezett monoglicerid tenzidet alkalmazzunk.

2. Az 1. igény pont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy nemionos tenzidként monoacetilezett monogliceridet alkalmazzunk.

3. Az 1. vagy 2. igény pont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként vagy hatóanyag-kombinációként formoterol-fumarátot, ipratropium-bromidot, salbutamol bázist, dinátrium-króm-glikátot, budenosidot, vagy ezek kombinációját alkalmazzuk.

4. Az 1. vagy 2. igény pont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hajtógázként vagy hajtógázkeverékként tetrafluor-etánt (134a) és/vagy heptafluor-propánt (227) tartalmazó aerosolkészítményt állítunk elő.

5. Az 1. vagy 2. igény pont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hajtógázként heptafluor-propánt (227) tartalmazó aerosolkészítményt állítunk elő.

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

- (21) A bejelentés száma: 850/92
(22) A bejelentés napja: 1992. 03. 13.
(30) Elsőbbségi adatok:
0781/92 1991. 03. 14. CH

- (40) A közzététel napja: 1992. 09. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 10. 28. SZKV 93/10

(11) Lajstromszám:

208 398 B

(51) Int. Cl.⁵
A 61 K 9/72

(72) Feltalálók:

dr. Keller, Manfred, Bad Krozingen (CH)
Herzog, Kurt, Bázil (CH)

(73) Szabadalmasok:

CIBA-GEIGY Ag., Bázil (CH)
JAGO Pharma Ag., Muttenz (CH)

(74) Képviselő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54)

Eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására, melynek során nyomásálló edénybe gyógyászati hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt és tetszőleges sorrendben egy nemionos tenzidet, adott esetben a gyógyászati aerosolkészítmények előállításánál szokásos segédanyago(ka)t és egy hajtógázt vagy hajtógázkeveréket – mely szubsztituáltan vagy részlegesen, illetve teljesen fluorozott szénhidrogénekből áll és gőznyomása 1 barnál nagyobb és 6 barnál kisebb – töltének, ezután a keveréket homo-

genizálják, és a homogén keveréket aerosolkészítmények számára megfelelő adagolóba töltik.

A találmány értelmében úgy járnak el, hogy nem-ionos tenzidként az aerosolkészítmény össztömegére számítva 0,0001–5,0 tömeg% monoacetilezett vagy diacetilezett monoglycerid tenzideit alkalmaznak.

A találmány szerinti eljárással a környezetet nem károsító klórmentes gyógyászati aerosolkészítmények állíthatók elő inhalációs vagy topikus adagolásra.

embereknél és állatoknál, különösen embereknél topikus adagolásra is alkalmas, és különböző megbetegedések, például asztma vagy allergiás rhinitis kezelésére használható.

Az aerosol fogalmát már az előzőekben definiáltuk. Az aerosol létrehozására alkalmazott nyomástartó edény a hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt szílárd alakban szuszpenzióként vagy folyékony alakban emulzióként vagy oldatként tartalmazza, és az edényben egy komprimálással cseppfolyósított hajtógáznak vagy hajtógázkeveréknak is jelen kellennie. A szakirodalomban előfordul, hogy a töltött és adagolószeleppel ellátott nyomástartó edényeket „adagoló aerosol”-nak nevezik. Leírásunkban az adagoló aerosol elnevezés alatt a nyomástartó edénynek csak a töltete értendő.

A hajtógázt vagy hajtógázkeveréket úgy választjuk meg, hogy az körülbelül 20 °C hőmérsékleten folyékony halmazállapotú, és minimálisan körülbelül 1 bar-nál nagyobb és maximálisan körülbelül 6 bar túlnyomású legyen. Erre a cérla olyan hajtógázok vagy hajtógázkeverékek megfelelők, melyek az adagoló edényben annak teljes kiürülésig állandó belső nyomást tartanak fenn, és az előzőekben említett környezeti problémák elkerülésére nem rendelkeznek lehasítható klóratomokkal.

Ilyen hajtógázok vagy hajtógázkeverékek önmagukban ismeretesek gyógyászati aerosolkészítmények előállítására; ilyenek például a helyettesítetlen telített szénhidrogének, így az n-propán, n-bután vagy az izobután vagy ezek keverékei, vagy részlegesen vagy teljesen fluorozott (perfluorozott) szénhidrogének.

A részlegesen fluorozott szénhidrogének olyan alifás szénhidrogénekből származnak, amelyek előnyösen 1–4 szénatomosak, például metán, etán, propán, n-bután vagy izobután, vagy olyan cikloalifás szénhidrogének származékaik, amelyek előnyösen 3 vagy 4 szénatomot tartalmaznak, így ciklopropán vagy ciklobután; a fluorozott szénhidrogéneken legalább egy és előnyösen legalább két hidrogénatomot fluoratom helyettesít úgy, hogy a molekulában még legalább egy hidrogénatom, és ezáltal egy szénhidrogén kötés maradjon.

A teljesen fluorozott (perfluorozott) szénhidrogének az említett 1–4 szénatomos alifás szénhidrogénekből és az említett 3 vagy 4 szénatomos cikloalifás szénhidrogénekből vezethetők le úgy, hogy a hidrogénatomkat fluoratomakra cseréljük.

Megfelelő részlegesen vagy teljesen fluorozott szénhidrogének például az 1–4 fluoratomot tartalmazó metán-, az 1–6 fluoratomot tartalmazó etán-, az 1–8 fluoratomot tartalmazó propán-, az 1–10 fluoratomot tartalmazó n-bután-, az 1–6 fluoratomot tartalmazó ciklopropán- és az 1–8 fluoratomot tartalmazó ciklobután-származékok. Ezekben a részlegesen vagy teljesen fluorozott szénhidrogéneken a hidrogénatom(ok) a szénhidrogénváz különböző helyzeteiben találhatók. Részlegesen fluorozott szénhidrogéneknél a következő izomériák fordulhatnak elő:

Amennyiben csak egy hidrogénatom van a molekulában, ez a propán- és bután-származékokban végállású

lehet vagy a szénlánc egy közbenső tagjához kapcsolódhat.

Az etán-, propán-, n-bután-, ciklopropán- és ciklobután-származékokban, valamint a még több szénatomot tartalmazó szénhidrogénekben, amelyekben egy-nél több hidrogénatom van, további izomériák is lehetősek. A hidrogénatomok egy része vagy mindegyikük lehet végállású, és egy részük vagy mindegyikük elhelyezkedhet a szénlánc egy közbenső tagján vagy különböző közbenső tagjain. Lehetségesek „kevert” izomériák is, így az alifás származékokban a hidrogénatomok eloszlása különböző lehet a végállású szénatomon és a szénlánc közbenső egy vagy több szénatomja között, vagy cikloalifás származékok esetén ugyanannál vagy különböző gyűrűszénatomoknál találhatók.

A szokásos nömenklátrá rövidítése és az említett részlegesen fluorozott szénhidrogének, valamint a következőkben említett teljesen fluorozott szénhidrogének megkülönböztetése céljából azok a kódok ismertek és szokásosak, melyeket a Pharmazeutische Technologie [H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser (kiadók), Thieme Verlag, D-7000 Stuttgart 1978] 735. oldalán írnak le és a FCKW-nél szintén alkalmazhatók. Az említett számos izomer esetére kiegészítő jelölésként szokásosan az a, b... stb. betűket használjuk.

Részlegesen fluorozott szénhidrogénekként a tetrafluor-etán (134 és 134a), trifluor-etán (143a), difluor-etán (152 és 152a) és a heptafluor-propán (227) előnyös.

A monoacetilezett vagy diacetilezett monoglyceridek csoportjához tartozó nemionos tenzid egy monoglycerid (egy telített vagy telítetlen zsírsavval észterezett glicerin), mely a zsírsav acilcsoportja mellett még előnyösen egy vagy akár két acetilcsoportot is tartalmazhat. Az acilcsoport előnyösen egy olyan telítetlen zsírsavból vezethető le, mely tíznél több, de páros számú szénatomot tartalmaz. Egy olyan monoglycerid előnyös, mely monoacetilezett vagy diacetilezett monoglyceridek keverékből a szokásos elválasztási módszerek segítségével, például frakcionált desztillálással nyerhető.

Az acetilezett monoglycerid egy telített zsírsav acilcsoportjaként például egy 10–20 szénatomos, ezenbelül páros számú szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportot, például n-dodecanoil-, n-tetradekanoil-, n-hexadecanoil-, n-oktadecanoil- vagy n-ikozanoilcsoportot tartalmaz.

Az acetilezett monoglycerid egy telítetlen zsírsav acilcsoportjaként előnyösen egy 10–20 szénatomos, ezenbelül páros számú szénatomot tartalmazó alkenoilcsoportot, például 9-cisz-dodecenoil-, -tetradecenoil- vagy -hexadecenoilcsoportot, 6-cisz- vagy 6-transz-oktadecenoilcsoportot, 9-cisz- vagy 9-transz-oktadecenoil- vagy 11-cisz-oktadecenoilcsoportot tartalmaz.

Különösen előnyösek az olyan folyékony acetilezett monoglyceridek, melyek a kereskedelemben MYVACET (Eastman) védjeggyel kaphatók és a közigazgazgáyi hatóságok (például az FDA az Amerikai Egyesült Államokban) által engedélyezettek feldolgozott élelmiszerök adalékanyagaiként. A MYVACET-

lauril-polioxi-etylén-észterek, melyek a kereskedelemben BRIJ vagy GENAPOL védjeggyel kaphatók, például a BRIJ 92, 72, 30 vagy a GENAPOL 0-020, valamint a tömb-kopolimerek, melyek a kereskedelemben SYNPERONIC védjeggyel kaphatók.

További segédanyagok például gyógyászatilag elfogadható olajok, például növényi eredetű olajok, így a kukorica-, oliva-, gyapotmag-, repce- vagy napraforgóolaj, foszfolipidek, például a szintetikus lecitin vagy a természetes lecitinszármazékok, melyek a kereskedelmemben EPIKURON védjeggyel kaphatók, továbbá a dietilénglikol-oleát, tetrahidrofurfuril-oleát, etil-oleát, izopropil-mirisztát, gliceril-trioleát, gliceril-monolaurát, -oleát vagy -ricinoleát, cetil-alkohol, polietilén-glikol 400, poliol-zsírsav-észter vagy cetil-piridinium-klorid. Segédanyagokként ezenkívül ízesítőanyagokat, például szacharint, aszpartámot, valamint aromaanyagokat, például dentomintot adagolhatunk.

Az említett segédanyagokat a gyógyászati készítményekhez azok összlömegére számítva körülbelül 0,0001–10 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,001–1 tömeg% mennyiségben adagolhatjuk.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös megvalósítási módja esetén a következő összetételű gyógyászati aerosolkészítményt állítjuk elő:

- a hajtógáz vagy hajtógázkeverék a következők közül kerül ki: propán, n-bután, izobután, di-, tri- vagy tetrafluor-etán (134a) és heptafluor-propán (227).

- a nemionos tenzid egy monoacetilezzett monoglicerid, a gyógyszálat aerosolkészítmény teljes tömegére számítva 0,0001–5,0 tömeg% mennyiségben,

- a gyógyászati hatóanyag vagy hatóanyag-kombináció a következők közül kerül ki: antiallergetikumok, például dinátrium-króm-glikát vagy nedocromil, bétaszimpatomimetikumok, például salbutamol, salmeterol vagy formoterol, anticholinergikumok, például oxitropium- vagy ipratropium-bromid, és kortikoidok, például budesonid, flunisolid, beclometason vagy triamcinolon, és adott esetben

- d) a gyógyászati aerosolkészítmények előállításánál szokásos segédanyago(ka)t tartalmaz.

A találmány szerinti eljárás egy további előnyös megvalósítási módja esetén a következő összetételű gyógyászati aerosolkészítményt állítjuk elő:

- a hajtógáz vagy hajtógázkeverék a következők közül kerül ki: propán, n-bután, izobután, tetrafluoretán (134a) és heptafluor-propán (227).

- a nemionos tenzid egy monoacetilezett monoglicerid, a gyógyászati aerosolkészítmény teljes tömegére számítva 0,0001–5,0 tömeg% mennyiségben,

- a gyógyászati hatóanyag vagy hatóanyag-kombináció a következők közül kerül ki: dinátrium-króm-glikát, salbutamol, salmeterol, formoterol, oxitropiumbromid, ipratropiumbromid, budesonid, flunisolid, beclometason és triamcinolon, és adott esetben

- d) a gyógyászati aerosolkészítmények előállításánál szokásos segédanyago(ka)t tartalmaz.

A találmány szerinti eljárás egy különösen előnyös megvalósítási módja esetén a következő összetétele gyógyászati aerosolkészítményt állítjuk elő:

- a hajtógáz heptafluor-propán (227),
- a nemionos tenzid egy monoacetilezett monoglicerid, a gyógyászati aerosolkészítmény teljes tömegére számítva 0,0001–5,0 tömeg% mennyiségben,

- a gyógyászati hatóanyag vagy hatóanyag-kombináció a következők közül kerül ki: dinátrium-króm-glikát, salbutamol, salmeterol, formoterol, oxitropiumbromid, ipratropiumbromid, budesonid, flunisolid, beclometason és triamcinolon, és adott esetben

- d) a gyógyászati aerosolkészítmények előállításánál szokásos segédanyago(ka)t tartalmaz.

Amennyiben a hatóanyag vagy hatóanyagok szílárd, például kristályos alakúak, ezeket aprítani, előnyösen mikronizálni kell. Az átlagos részecskénagyás 15 felső határa topikus adagolás esetén átlagosan 100 mikrométernél kisebb részecskeátmérő, inhalációs készítményeknél a légzőszervekbe juttatás céljából 10 mikrométernél kisebb átlagos részecskeátmérő. Inhalációs készítményeknél körülbelül 0,1–5 mikrométer 20 részecskénagyás előnyös. Ezt a részecskénagyásot a szokásos aprítási eljárások segítségével, például légsugármalomban őrölve érhetjük el.

Az előállítás során előnyösen úgy járunk el, hogy egy nyomástartó edény nyitott feltétjébe, mely keverő 25 és homogenizáló berendezéssel van ellátva, bemériük a

25 es homogenizáló berendezéssel van ellátva, bemenjük a hatóanyagot vagy a hatóanyag-kombinációt, és a formálási előírás szerint a mindenkorai megfelelő sorrendben betöljtük a nemionos tenzidet, és adott esetben a szokásos segédanyagokat, például az etanolit. A nyomástartó edényt ezután lezártuk és belevezetjük a hajtógázt vagy hajtógázkeveréket. A hatóanyagot a hajtógáz-segédanyag keverékben a szokásos módszerekkel, például keveréssel, rázással vagy ultrahangos kezeléssel homogenizáljuk. Az ismert töltési eljárásokkal a 30 nyomástartó edény tartalmát a szelepen át adagoló tartályba, például egy nyomástartó horganyzott vagy alumíniumból készült tartóbá töltjük, melyet a köznyelvben általában szórópalackként vagy spray-ként említenek, és amely szokásos módon adagolószeleppel van 35 ellátva. Ezen a nyomásálló szelepen keresztül inhalációs adagoláskor körülbelül 25–100 mikroliter aerosol távozik.

45 A találmány szerint előállított gyógyászati aerosol-készítmények felhasználása olyan terápiás eljárásokban történik, amelyekben azok hatóanyag-tartalmuk alapján az indikációt figyelembe véve alkalmazhatók. Elsősorban a légutak allergiás megbetegedéseinél, például az asztmának vagy az allergiás rhinitisnek (szénánátha) inhalációs kezelésére alkalmazhatók, ha az aerosolkészítmény hatóanyaga formoterol, dinátrium-króm-glikát vagy salbutamol. Embereknél a kezelést előnyösen orális vagy nazális inhalációval végezhettük.

50

A következő példák közelebbről mutatják be a tanárlálmányt:

Egy nyomástartó edényre szerelt, előre kiszártott feltébe 6 mikrométernél kisebb részecskeméretűre mikronizált hatóanyagot mérünk be az előírás szerint, majd hozzáadjuk a hajtőgázt vagy hajtőgázkeveréket, adott esetben segédanyagként etanol tzenkívül a

A fenti példák alapján könnyen újradiszpergálható szuszpenziós aerosolokat állíthatunk el. A jobb homogenizálás elérése és az adszorpció elkerülésére a képzítményhez előnyösen etanolt adunk 0,5–20%, különösen előnyösen 0,5–12% mennyiségben.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

I. Eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására, melynek során nyomásálló edénybe gyógyászati hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt és tetszőleges sorrendben egy nemionos tenzidet, adott esetben a gyógyászati aerosolkészítmények előállításánál szokásos segédanyago(ka)t és egy hajtógázt vagy hajtógázkeveréket – mely szubsztituáltan vagy részlegesen, illetve teljesen fluorozott szénhidrogénekből áll és gőznyomása 1 barnál nagyobb és 6 barnál kisebb – töltünk, ezután a keveréket homogenizáljuk, és a homogén keveréket aerosolkészítmények számára megfelelő

5

10

15

20

adagolóba töltjük, *azzal jellemezve*, hogy nemionos tenzidként az aerosolkészítmény össztömegére számítva 0,0001–5,0 tömeg% monoacetilezett vagy diacetilezett monoglycerid tenzidet alkalmazunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy nemionos tenzidként monoacetilezett monoglyceridet alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként vagy hatóanyag-kombinációként formoterol-fumarátot, ipratropium-bromidot, salbutamol bázist, dinátrium-króm-glikátot, budesonidot, vagy ezek kombinációt alkalmazzuk.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hajtógázként vagy hajtógázkeverékként tetrafluor-etánt (134a) és/vagy heptafluor-propánt (227) tartalmazó aerosolkészítményt állítunk el.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hajtógázként heptafluor-propánt (227) tartalmazó aerosolkészítményt állítunk el.